Aus der Inneren Abteilung d. Oskar-Ziethen-Krankenhauses, Berlin-Lichtenbg
(Direktor: Prof. Dr. von Hoeßlin)

Beobachtungen über die Wirkung von Digitaline Nativelle

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin

vorgelegt von

JISE FRÖHLICH

aus Brandenburg a/H.

Tag der Promotion: 30. September 1939

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

M 199

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz

Berichterstatter: Prof. Dr. von Hoeßlin

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Siebeck

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Disposition

A. **Einleitung.**

Das Thema und die Art seiner Behandlung.

B. **Ausführung.**

I. Zusammensetzung des Digitaline Nativelle.

II. Wirkungsweise des Digitaline Nativelle.

III. Indikation u. Anwendungsweise des Digitaline Nativelle.

IV. Festlegung, nach welchen Gesichtspunkten die Wirkkung beurteilt werden soll.

a) Verträglichkeit

b) Wirksamkeit

1) Pulsregularisierung
2) Pulsverlangsamung
3) Verstärkung der Systole
4) Diuretische Wirkung

V. Auswertung eigener Untersuchungsergebnisse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543922_0133

A. Einleitung.

Das Thema und die Art seiner Behandlung.

Die Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, nachzuprüfen, ob das Digitaline Nativelle tatsächlich allen anderen Digitalispräparaten gegenüber so große Vorzüge bietet, die von französischer Seite angegeben werden, so daß man in Erwägung ziehen müßte, dieses Präparat in Deutschland einzuführen.

Der Franzose Vaquez sagt, neben anderen französischen Autoren, die Aehnliches behaupten: „Trotz der biologischen Standardisierungsmethode bleibt eine Unsicherheit in der Dosierung der galenischen Digitalispräparate. Denn die Uebertragung der Ergebnisse der biologischen Wertbestimmung auf die Verhältnisse der praktischen Therapie für qualitativ verschiedene Glykoside oder Glykosidgemische ist nicht zulässig. Es ist deshalb einem Reinglykosid der Vorzug zu geben. Aber die neueren Reinglykoside, insbesondere die aus der Digitalis lanata hergestellten, haben keinen therapeutischen Fortschritt gebracht." Und so sagt er weiter: „Wegen der Konstanz seiner Zusammensetzung und Wirksamkeit ist für den französischen Arzt das Digitaline Nativelle mit Recht das beliebteste Präparat. Will man ein Präparat von geringerer Haftfestigkeit, oder will man intravenös injizieren, dann wird in Frankreich das ebenfalls französische Ouabain bevorzugt, so daß also die Wasserunlöslichkeit des Digitaline Nativelle ohne Bedeutung ist."

Weiterhin wendet sich Vaquez in seiner Arbeit: „Préparations Galéniques et Glucosides de la Digitale" mit einem Aufruf an die Kliniker der Welt, endlich den Digitalisglykosiden mehr Vertrauen entgegenzubringen, vor allem dem Digitaline Nativelle, das ihnen eine Sicherheit gibt, die sie woanders vergeblich suchen würden. Er konstatiert mit Genugtuung, daß man sich bei pharmakologischen und klinischen Versuchen, wenn man ein galenisches Präparat oder Digitalisglykosid prüfen will, immer des kristallisierten Digitaline vom Typus „Nativelle" zur Eichung bedient. Vaquez behauptet, daß keines der Digitalispräparate das Digitaline Nativelle in seiner Reinheit und beständigen Wirksamkeit übertreffen kann.

Die klinische Beurteilung eines Digitalispräparates ist eine nicht ganz leichte Aufgabe. Es ist sehr schwierig, für den Vergleich und die Beurteilung von Digitalispräparaten gleiche Bedingungen und Voraussetzungen zu finden. Die Verhältnisse bei der Anwendung eines Digitalispräparates liegen beim herzkranken Menschen doch ganz anders als im Versuch am normalen Tier, der ja in der Hauptsache zur pharmakologischen Beurteilung benutzt wird. Es reagieren nicht nur verschiedene Patienten auf solche Präparate verschieden, sondern auch derselbe Patient zu verschiedenen Zeiten. Denn die Wirkung der Digitalis ist stark von dem morphologischen Zustand und der funktionellen Reaktionsmöglichkeit des Herzens abhängig; außerdem ist der Zustand eines Patienten gewöhnlich ein anderer, wenn er erst mit einem von zwei Präparaten vorbehandelt ist.

Wie Martini in seinem „Vorwort zu therapeutischen Untersuchungen" sagt, kann auch die therapeutische Forschung letzten Endes nur von dem Boden der Tatsachen ausgehen. Und von da aus muß sie versuchen, sich Einblick zu verschaffen in Zusammenhänge, die therapeutisch verwertbar sind. Aber nirgends in der Medizin ist uns der Einblick in kausale Zusammenhänge so verschlossen, wie in der Therapie. Deshalb müssen wir auch hier von der Empirie ausgehen.

So bin ich mir durchaus der möglichen Fehlerquellen bei der Beurteilung eines Herzmittels bewußt, und der Schwierigkeiten, die die Durchführung einer solchen Arbeit in sich birgt. Ich gebe auch zu, daß es nur auf Grund klinischer Beobachtung der Wirkung eines Digitalispräparates kaum möglich ist, dasselbe gegenüber anderen, bisher gebräuchlichen, in seiner Wertigkeit abzuschätzen. Ich glaube aber doch berechtigt zu sein, ein einigermaßen abschließendes Urteil zu geben, da sich die Beurteilung, wie unten gezeigt wird, auf einige ganz fest umrissene Punkte beschränkt, die gute Vergleichsmöglichkeiten bieten.

Vor allem wird von französischer Seite auch die gute Verträglichkeit infolge der geringen Nebenwirkungen gegenüber anderen Digitalispräparaten propagiert. Dies zu beobachten gilt das besondere Interesse der Arbeit und ist von ausschlaggebender Bedeutung für die Beurteilung des Präparates „Digitaline Nativelle".

B. — I. Zusammensetzung des Digitaline Nativelle.

Trotz der zahllosen veröffentlichten Arbeiten bleibt die Frage der chemischen Zusammensetzung des Digitaline Nativelle eine der verwirrtesten der Pharmakologie.

Hersteller der Digitaline Nativelle ist heute das Laboratoire Nativelle, Paris.

Erstmalig wurde das Digitaline 1869 von Nativelle als weitgehend gereinigter, kristallisierter Grundstoff aus den Blättern der Digitalis purpurea erhalten. Nativelle extrahierte nicht mit Wasser, sondern mit Alkohol, nachdem er gezeigt hatte, daß in Blättern, aus denen durch Vorbehandlung mit Wasser das amorphe Digitalin (auch Digitaleïn genannt) bereits extrahiert wurde, noch erhebliche Mengen anderer herzwirksamer Glykoside enthalten sind. Er behandelte die Blätter, denen er also Digitaleïn bereits entzogen hatte, mit 50%igem Alkohol, reinigte mit Blei, fällte die Glykoside mit Gerbsäure und konnte nach Behandlung mit Chloroform einen gut kristallisierten, wasserunlöslichen Körper von starker Wirksamkeit gewinnen. Dieses erste nahezu rein dargestellte Produkt, das Digitaline cristallisée, wurde allgemein

„Digitaline Nativelle"

genannt. Nativelle fand daneben noch eine dritte Reinsubstanz, die noch gut kristallisierte, aber herzunwirksam war. Dieses in Chloroform unlösliche Produkt nannte er erst „substance cristallisée inerte", später Digitin.

Nach Arthur Schmolke („Folia Digitalis") setzt sich das Digitaline Nativelle aus drei Substanzen zusammen:

1. kristallisiertes Digitalin,
2. amorphes Digitaleïn,
3. kristallinisches Digitin.

Die physiologisch wirksamste Substanz soll dabei das Digitaleïn darstellen.

Nach Angabe vieler Autoren, die sich mit der Digitalis und Digitalistherapie beschäftigt haben, entspricht das Digitaline Nativelle dem deutschen Digitoxin Schmiedeberg's, das einige Jahre später — etwa 1875 — durch eine andere Methode aus den Blättern gewonnen wurde, für Schmiedeberg aber verschieden vom Digitaline Nativelle war.

Van Aubel sagt von sich, daß er der erste gewesen sei, der die Anwendung des Digitoxin anstelle von Digitaline Nativelle empfohlen habe. Er hatte nämlich eine Analyse des

Digitaline Nativelle ausgeführt, bei der er eine Zusammensetzung aus Digitoxin und Digitonine fand, ohne daß er ein genaues Mengenverhältnis dieser beiden Produkte hätte angeben können. Da dieses sein Ergebnis im Gegensatz zu den Angaben deutscher Autoren stand, von denen die einen behaupteten, das Digitaline Nativelle sei reines Digitoxin, die anderen, es sei Digitonine, schlug er vor, das unumstrittene Digitoxin, ein reines, kristallisiertes, sehr billiges Produkt anstelle des Digitaline Nativelle zu verwenden. Jedoch müsse man es in einer Mischung von Alkohol und Chloroform, der man etwas Wasser zusetzt, auflösen, damit es seine lokale Reizwirkung verliere.

Hasenfratz stellte 1931 die Identität des herzwirksamen Anteils des Digitaline Nativelle mit dem reinen Digitoxin von Cloetta fest. Beide haben nach seiner Auffassung die gleiche prozentuale Zusammensetzung und werden in die gleichen hydrolytischen Produkte gespalten.

Cloetta isolierte aus der Digitalis drei Glykoside:

1. das Digitoxin, das dem Digitaline Nativelle entspricht;
2. das Gitalin;
3. das Bigitalin = Digitaleïn;

und außerdem drei Genine: Digitoxigenin, Gitaligenin, Bigitaligenin.

Stoll isolierte aus der Digitalis lanata ebenfalls drei Glykoside: Digilanid A, B und C. Diese drei sind isomorph, aber ihre Löslichkeit ist verschieden. Die beiden ersten sind wasserlöslich, während das Digilanid C wenig löslich in Wasser ist, stärker löslich in Alkohol, und sich so dem Digitaline Nativelle nähert. Es fixiert sich durch eine Art Adhäsion am Herzmuskel, und so läuft seine Wirkung ab wie die des Digitaline Nativelle, und zwar durch die Glucose, deren Einfluß auf den Herzmuskel wohlbekannt ist, und durch die Acetylwurzel, die den in der Therapie verwendeten Körpern einen verstärkenden Wert verleiht, z. B. Acetylarsan, Acetylcholin, Acetylphenylhydrazin, etc.

Von Cloetta, Windaus, Stein und anderen, die sich mit dem Studium des Digitoxin und Digitaline Nativelle beschäftigten, wurden verschiedene Formeln für die Substanzen aufgestellt. Diese vielen verschiedenen Bruttoformeln, die in untenstehender Tabelle angegeben sind, erschweren — wie leicht vorstellbar — die Durchführung der Analyse des Digitaline cristallisée oder Digitoxin.

Jahr:	Autor:	Bruttoformel:	Angegebene Prozentzahl an: Kohlenstoff:	Wasserstoff:
1874	Schmiedeberg	C_{21} H_{32} O_7	63,59	8,14
1883	Schmiedeberg	C_{21} H_{33} O_7	63,43	8,37
1889	Arnaud	C_{31} H_{50} O_{10}	63,87	8,65
1895	Kilian	C_{28} H_{46} O_{10}	61,99	8,44
1898	Kilian	C_{34} H_{54} O_{11}	63,91	8,52
1920	Cloetta	C_{44} H_{70} O_{14}	64,19	8,58
1925	Windaus u. Freese	C_{42} H_{66} O_{13}	64,74	8,54
1928	Windaus u. Stein	C_{41} H_{64} O_{13}	64,35	8,44

In dieser Tabelle ist nicht die von Nativelle selbst 1869 aufgestellte Bruttoformel angeführt, die nach Angabe von Lebaigne lautet:

$$C_{50}\ H_{10}\ O_{30} \text{ oder } C_{49}\ H_{39}\ O_{30}\ .$$

Sie entspricht einem sehr hohen Gehalt an Sauerstoff, der unerklärlich ist, selbst wenn man die Verunreinigung bedenkt, die die ersten von Nativelle hergestellten Proben belastete. Dieser hohe Sauerstoffgehalt ist scheinbar die Folge eines Schätzungsirrtums. Wie schon aus der Tabelle ersichtlich, schlugen Cloetta 1920 die Formel C_{44} H_{70} O_{14} vor, Windaus und Stein 1928 die Formel C_{41} H_{64} O_{13}. Durch Salzsäure-Hydrolyse spaltet sich das Digitoxin in einen Reduktionszucker, die Digitoxose C_6 H_{21} O_4, und in ein Genin, das Digitoxigenin von der Formel C_{24} H_{36} O_4 nach Cloetta, und C_{23} H_{34} O_4 nach Windaus und Stein. Nach diesen wird die Hydrolyse des Digitoxin durch folgende Gleichung dargestellt:

$$C_{41}\ H_{64}\ O_{13} + 3\ H_2O = C_{23}\ H_{34}\ O_4 + 3\ C_6\ H_{12}\ O_4.$$

Ueber das Digitaline Nativelle wurden wenig Versuche angestellt. Jedoch wird es nach einer Arbeit von Arnaud als chemische Grundsubstanz angesprochen, mit der Formel C_{31} H_{50} O_{10}. Im Hinblick auf diese Tatsache hatte man starke Zweifel an der Identität des Digitaline Nativelle mit dem Digitoxin von Schmiedeberg.

Da 1929 durch Raymond-Hamet eine gleiche Toxität des Digitoxin und des Digitaline Nativelle festgestellt wurde, gewann Hasenfratz neues Interesse an der Frage und nahm das Studium des Digitaline wieder auf. Nach der Methode von Pregl ermittelte er die Zusammensetzung der Substanz und ihrer hydrolytischen Produkte. Zur Kristallisation brachte

er es in schwachen Alkohol, wobei es sich in rechteckigen, langgestreckten, durchscheinenden Lamellen zeigte. Die Hydrolyse ergab, wie auch schon von Cloetta gefunden:

a) Genin:

Einer kalten Lösung von 5 g Digitaline in 125 ccm 95%igem Alkohol setzt man 15 ccm konz. Chloressigsäure und 10 ccm Wasser zu. Nach 24 Stunden Pause schüttet man diese Lösung in 240 ccm Wasser: Das Genin geht in kristallinen Zustand über. Das gewonnene Produkt wird in der kleinstmöglichen Menge von 95%igem Alkohol gelöst und von neuem in die 5fache Menge Wasser gebracht, wobei sich langsam große Geninkristalle, ungefärbte, durchscheinende Prismen von etwa 8 mm Länge, 2 mm Breite und 1 mm Höhe absetzen. Es schmilzt nach Maquenne bei 256° (246° nach Cloetta und 250° nach Windaus und Stein).

Dieses Genin in methylischer Lösung ist rechtsdrehend:

$[\alpha]\ D^{23^0} = 18{,}5^0$

$[\alpha]\ D^{17^0} = 19{,}1^0$ nach Windaus und Stein.

b) Digitoxose:

Nach Entzug des Genins mittels Chloroform und Silberoxyd wird die Lösung konzentriert, bis man einen ungefärbten Syrup erhält, dem man etwas Methylalkohol und Essigäther zusetzt. Durch langsame Verdunstung der Lösung bilden sich ungefärbte, prismatische Kristalle (zwischen 2 Blatt Fließpapier gelegt, schmelzen sie nach Trocknung bei 109°). Die prozentuale Zusammensetzung dieses Körpers, durch die Methode von Pregl bestimmt, ist übereinstimmend mit der Digitoxose. Es ergibt sich somit, daß sowohl Digitaline Nativelle wie auch das Digitoxin durch Hydrolyse in ein Genin und in Digitoxose zerlegt wird.

So kommt Hasenfratz in diesen Untersuchungen abschließend zu dem Ergebnis, daß die für das Genin des Digitaline Nativelle gefundenen Zahlen vollkommen den Anforderungen entsprechen, die der von Windaus und Stein vorgeschlagenen Formel $C_{23}\ H_{34}\ O_4$ für das Digitoxigenin genügen. Er sagt: „Das Digitaline Nativelle muß durch die Formel $C_{41}\ H_{64}\ O_{13}$ dargestellt werden, die diese Autoren vor kurzem für das Digitoxin angaben". Weiterhin: „Das vergleichende Studium des Digitaline Nativelle und des Digitoxin von dem zweifachen Gesichtspunkt — dem der Physiologie und dem der Chemie — aus gesehen, führt dazu, zuzugeben, daß diese beiden Benennungen einunderselben chemischen Substanz zugehören."

Andere Autoren, so Perrot und Bourget, sagen hingegen: „InFrankreich benutzt man das Digitaline cristallisée, das scheinbar dem von Schmiedeberg und Kilian „Digitoxin" genannten Produkt identisch ist. Diese Benennung „Digitoxin" wurde kürzlich von Cloetta einem Spezialglukosid gegeben, das in dem handelsüblichen Digitaline cristallisée nur in wechselnden Mengen von 25—75 % besteht. Das Digitoxin ist also ein sehr verschiedenes Produkt von dem ersteren". Er kommt so zu dem Schluß, daß das Digitaline cristallisée Nativelle nicht in freiem Zustand existiert, weder in der frischen Pflanze noch in den mit Alkoholdampf stabilisierten Blättern.

Durch biologische Methoden hat man eine Standardisierung des Digitaline Nativelle entsprechend dem Digitoxin vorgenommen, wie folgende Tabelle zeigt:

	1 mg Subst. enth.	1 Hatcher Dosis in 1 mg Subst. enth.	1 Hatcher Dosis enth.
Digitoxin	225 F D	0,41	92 F D
Digitaline Nativelle	180 F D	0,47	85 F D

1 g Standartpulver enthält 2000 F D.

Zum Abschluß dieses Kapitels noch einige Worte über die Benennung „Digitaline". Das Wort „Digitaline" wurde, nach Fromherz, nicht von Nativelle gebraucht, sondern der „domaine public" entnommen und ist bereits seit 1829 in Gebrauch. Es diente zu dieser Zeit der Bezeichnung von Präparaten, deren Wirkung nicht genau bestimmt war.

II. Wirkungsweise des Digitaline Nativelle.

Direkten Einfluß auf den Blutdruck hat Digitalis angeblich nicht. Plumier aber sagt: „Das Digitaline ist sicher eines der Medikamente, deren Wirkung auf den Pulmonalkreislauf am häufigsten studiert wurde". Doch sind sich die Autoren keineswegs darüber einig, welchen Veränderungen der Pulmonaldruck durch Verabreichung von Digitaline oder anderen Digitalispräparaten unterliegt.

Nach Heger bewirkt das Digitaline gleichzeitig eine bedeutende Erhöhung des Carotidendruckes und eine bemerkenswerte Senkung des in der Arteria pulmonalis herrschenden Druckes. Hingegen fanden Bradford, Deau und Mellin durch Tierversuche eine Steigerung des Druckes sowohl in den Carotiden als auch in der Arteria pulmonalis. — Plumier

stellte selbst Versuche über die Aenderung der Druckverhältnisse an. Und zwar bediente er sich dazu des handelsüblichen Digitaline Nativelle, das — wie er angibt — pro ccm Lösung 1 mg Digitaline cristallisée enthält. Die Lösung setzt sich zusammen aus: 54 % Alkohol, 33 % Glyzerin, und der Rest ist Aqua dest. Bei etwas schneller Injektion dieser Lösung in die Venen eines Hundes will er unmittelbar nach der Injektion eine Senkung des Druckes mit Abschwächung der Herzkontraktionen beobachtet haben, ja einige Male sogar einen temporären oder definitiven Herzstillstand. Aus Tierversuchen erbringt er auch den Beweis, daß das Digitoxin (Menck) und das Digitaline Nativelle eine direkte vasokonstrikorische Wirkung auf das Pulmonalnetz ausüben, und zwar durch direkte Einwirkung auf die Gefäßwände. Nach P l u m i e r verlangsamt das Digitaline den Rhythmus des Herzens nicht nur allein durch die Unterbrechung des Regulators, sondern auch dadurch, daß es direkt auf das Herz wirkt, und dies unabhängig von allen Druckänderungen in den Gefäßen.

Wie L u t e n b a c h e r angibt, dauert die Verlangsamung des Ventrikelrhythmus mit Digilanid weniger lange an als beim Digitaline, weil eben ein großer Teil des Glukosidkomplexes beim Digitaline wasserlöslich ist und daher dem Herzmuskel weniger anhaftet. L u t e n b a c h e r sieht darin einen Vorzug des Digilanid, V a q u e z schränkt ihn jedoch ein: „Dieser Vorzug, man darf es nicht vergessen, hat zur Folge die Notwendigkeit der wiederholten intravenösen Injektion des Medikamentes. Andererseits sehe ich für mein Teil nicht ein, daß es nötig ist, dem Digitaline ein Medikament an die Seite zu stellen, dessen Adsorption schneller geht. Ich versichere im Gegenteil, daß die verzögerte Wirkung des Digitaline Nativelle, die langsame Fixation am Herzen und Diffusion in den Organismus nicht von Nachteil, sondern von Vorteil ist".

III. **Indikation und Anwendungsweise des Digitaline Nativelle.**

Nach V a q u e z soll man vor Verabreichung des Medikamentes Digitaline Nativelle den Kranken zur Ruhe bringen und ihm lacto-vegetabile Kost reichen, im Falle von Cyanose und Dyspnoe einen Aderlaß von 300 ccm vornehmen. Bei gestauter Leber und gestauten Verdauungswegen solle man ein drastisches Abführmittel vor Beginn der Behandlung geben. Dann könne die Digitalistherapie mit dem Gebrauch von täglich 80—100 g Glukosesyrup eingeleitet werden. Diese Glukose soll, indem sie den Glykogenvorrat im Herzmuskel steigert, günstig die Herzkraft beeinflussen.

Dann empfiehlt Vaquez die Anwendung des Digitaline nach der Anweisung von Huchard, der von dem Prinzip ausgeht: „Man darf nicht zu viel und nicht zu wenig geben, nicht zu kurze und nicht zu lange Zeit". Er gab eine wirksame Dosis von reichlich 1 mg oder 50—60 Tropfen der 1‰igen Lösung. Und zwar gab er diese Dosis nicht wie Potain an einem Tage, sondern verteilt auf 4 Tage: 20 Tropfen am 1. und 2. Tag, 10 am 3. und 4. Tage.

Bei Kindern ist Digitalis selten indiziert; aber für den gegebenen Fall wird auch hier die Dosis bestimmt: Kinder unter 10 Jahren 10 Tropfen am 1. und 2. Tage, 5 am 3. Tage; Kinder über 10 Jahre 5 Tropfen pro Tag mehr.

Wenn nicht eine so prompte Wirkung des Medikamentes notwendig ist, empfiehlt Vaquez täglich morgens 10 Tropfen 5 Tage lang und ebenso 5 Tropfen während 10 folgender Tage. Diese Dosierung also ist prophylaktisch zu verwenden, wenn man ein Herz vor eintretender Insuffizienz bewahren will.

Er betont, daß in jedem Fall kleinere Dosen unwirksam seien.

Vaquez macht auch auf die Digitaliskörner aufmerksam, von denen 1 Körnchen 5 Tropfen der Lösung = 0,1 mg entspricht. Aber er empfiehlt die Verabreichung der Lösung, wenn irgend möglich, vorzuziehen.

Wegen der bekannten kumulativen Wirkung der Digitalis auch bei verabreichten, scheinbar unwirksamen Dosen, muß man den Cyklus der Verabreichung begrenzen. Nach fünf Tagen der Behandlung muß man also 10—15 Tage warten, bis man erneut das Digitaline verabreichen kann.

Die intravenöse Injektion des Digitaline Nativelle lehnt Vaquez vollkommen ab. Nach seiner Meinung ersetzt sie nie das Ouabain, das dem Strophanthin entsprechende Indikationen hat. Die iv. Injektion von 1/4 mg Digitaline Nativelle soll nur in Ausnahmefällen, wo der schlechte Zustand der Verdauungswege mutmaßlich eine mangelhafte Absorption des Medikamentes bewirkt, angewandt werden. Die intramuskulären Injektionen können nach Vaquez immer vorgenommen werden; sie haben aber den Nachteil, schmerzhaft zu sein ohne bessere Resultate zu ergeben als die perorale Medikation.

Huchard unterscheidet folgende Dosierung:

1. Dosis anti-asystolique und diuretique: 50 Tropfen = 1 mg an einem Tag. Nach 2—3 Wochen bei Bedarf Wiederholung.

2. Dosis Cardio-sedative: fünf Tage lang 10—12 Tropfen täglich 5 × 0,2 mg, also insgesamt 1 mg. Nach 3—4 Wochen Wiederholung bei Bedarf, unter Umständen auch bei völliger Kompensation. Anwendung bei Mitralfehlern, auch Stenosen.

3. Dosis d'entretien-cardiotonique: 8—12—15 Tage hindurch täglich 4—5 Tropfen, also im Ganzen ebenfalls 1 mg. In manchen Fällen werden nur 2 Tropfen täglich, also jedesmal etwa 0,05 mg gegeben (Médication préventive de l'asystolie). Der Erfolg tritt nach etwa einer Woche ein. Ist dieser vorhanden, so wird eine Pause von 3—4 Wochen eingeschoben, um dann bei Bedarf nochmals die gleiche Behandlung aufzunehmen.

H u c h a r d warnt ausdrücklich vor einer Ueberdosierung, denn die Intoxikationserscheinungen machen sich infolge der langsamen Kumulierung erst nach längerer Zeit, dann häufig ganz plötzlich bemerkbar, ohne jede Vorboten. Sie können dann so stark sein, daß plötzlicher Herztod eintritt. Sind Intoxikationsmerkmale vorhanden, so ist es meist zu spät, das Mittel abzusetzen. Ein Antidot gibt es nicht.

Wir sehen also, daß die Dosierung des Digitaline Nativelle außerordentlich genau geregelt werden muß, viel mehr als bei unseren Digitalispräparaten. Nur die Dosierung des Strophantins wird bei uns mit der gleichen Sorgfalt vorgenommen.

Auch in den vom Laboratoire Nativelle selbst herausgegebenen „Formulaire des Produits" vom Jahre 1938 wird besonderer Wert auf die Vorbehandlung gelegt. Am ersten Tage wird den Kranken Bettruhe verordnet. Die Diät beschränkt sich auf Milch, 1 Liter am Tag in 6 Teilen. Dazu ein diuretisches Medikament und ein drastisches Abführmittel (15 g Tinct. Jalap. compos.). Am 2. Tage, wenn die Indikation gegeben ist, einen Aderlaß von 300 ccm und eine intravenöse Injektion von Ouabain, dem man reines Theobromin zusetzt.

Dann wird auch eine tägliche Dosis von 10 Tropfen = 0,2 mg morgens beim Erwachen, nüchtern einzunehmen, verordnet. Nur wenn dies nicht vertragen wird, sollen die 10 Tropfen auf 2—3mal zwischen den Mahlzeiten verteilt werden. Auch hier wird wieder empfohlen, bei Herzinsuffizienz dem Kranken 1—2 Wochen lang täglich Traubenzucker zu geben, um damit das Herz zu ernähren und somit den Kontraktionsmechanismus anzuregen.

In dem „Formulaire des Produits" wird ferner eine Einteilung der Indikationen für die Behandlung mit Digitaline Nativelle wie folgt zusammengefaßt:

1. Alle Grade und anfallsweise auftretende Insuffizienz des linken Ventrikels.
2. Insufizienz des rechten Ventrikels.
3. Chronische Herzklappenfehler.
4. Myokarditis.
5. Herzschäden bei Infektionskrankheiten.
6. Extrasystolie.
7. Totale Arrhythmie oder Tachycardie.
8. Vorhofflattern.

Als Gegenindikationen:

1. Herzthrombose.
2. Permanent-langsamer Puls durch aurikuloventrikuläre Trennung.
3. Myokardinfarkt.

Ferner werden drei Stärken der Dosierung bei verschiedenen Indikationen angegeben:

Peroral:

1. Schwache Dosis: 1/2 mg in 5 Tagen, also 5 Tr. der 1‰igen Lösung = 1 Granulum = 0,1 mg am Tag, 5 Tage lang. Diese Dosierung bei Dyspnoe, Herzklopfen, leichter kardialer Insuffizienz.
2. Mittlere Dosis: 1 mg in 5 Tagen = 10 Tropfen der 1‰igen Lösung oder 2 Granula = 0,2 mg täglich, 5 Tage lang. Nach einer Woche Pause das Gleiche wiederholen. Dies in allen den Fällen, in denen es gilt, die Kontraktionen eines geschwächten Myokards zu stärken.
3. Starke Dosis: 1,5—3 mg in 10 Tagen, bei Arrhythmie und schwerer Insuffizienz.

Intramuskulär:

Am ersten Tage morgens und abends je 1 Ampulle von 1/4 mg. Am 2. und 3. und 4. Tag je eine Ampulle.

Die intravenöse Verabreichung wird an dieser Stelle nicht erwähnt und wird anscheinend auch kaum angewandt.

IV. Festlegung, nach welchen Gesichtspunkten die Wirkung beurteilt werden soll.

Als Kriterien für die Beurteilung der Wirkung eines Herzmittels sind heranzuziehen:

1. die Herzfrequenz und ihr Verhältnis zueinander, Herzrhythmus, Pulszahl, Atemfrequenz, Dyspnoe;
2. ist zur Beurteilung wichtig die Flüssigkeitsbilanz, damit Zu- und Abnahme des Körpergewichtes, Oedeme, Trans- und Exsudate.

Hingegen sind die subjektiven Kriterien von sehr untergeordneter Bedeutung, eben weil bei der Herzinsuffizienz der gesamte Körper in ganz besonderem Maße in Mitleidenschaft gezogen ist.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Therapeutikums wird allgemein und so auch von Paul Martini in der „Methodenlehre der therapeutischen Untersuchungen" verlangt, daß man der Therapie mit dem Medikament eine Vorbehandlungszeit vorausgehen läßt, sowie daß in dieser Zeit für den Patienten gleiche Bedingungen geschaffen werden für

1. äußere Arbeit: Bettruhe, völlige oder teilweise Dauer und Art des Aufseins und der evtl. Bewegung (Zeit, Länge der Strecke, Art der Steigung, Treppe, usw.) und
2. innere Arbeit: Flüssigkeitszufuhr, Kost, Meteorismus und Obstipation, seelische Erregungen, geistige Anstrengungen, Schlaf. Weiterhin Konstanz der Medikamente, soweit sie auch in der Vorbehandlung unentbehrlich sind (Sedativa, Narkotika, Analeptika, usw.).

So sehr ich mir darüber im Klaren bin, daß diese Forderungen stest nur, und gerade bei Herzmitteln, bis zu einem sehr wenig idealen Punkte erreicht werden können, empfinde ich es doch als ganz großen Mangel, daß ich bei der Durchführung meiner Versuche bei manchen Patienten keine Vorbeobachtungszeit vorausgehen lassen konnte. Dies ist darin begründet, daß es sich ausschließlich um sehr schwere Erkrankungen handelte, die ein sofortiges Eingreifen erforderlich machten.

Da von französischer Seite besonders die gute Verträglichkeit des Digitaline Nativelle gegenüber unseren deutschen Digitalispräparaten hervorgehoben wird, berücksichtige ich in meinen Versuchen für die Beurteilung des Medikamentes auch besonders die hervorgerufenen Nebenwirkungen. Wir beurteilen also die Wirkung des Digitaline Nativelle

a) nach der Verträglichkeit,

b) nach der Wirksamkeit.

Zu a): — Verträglichkeit bedeutet hier die Beschwerdefreiheit von seiten des Magen-Darmtraktus.

Man hat in der Frage, ob die emetische Wirkung durch die lokale Einwirkung des Digitalis auf die Magenschleimhaut oder durch direkte Wirkung auf das Brechzentrum in der Medulla hervorgerufen wird, noch keine Klarheit geschaffen. Alles weist

auf eine reflektorische Herkunft des Digitaliserbrechens hin. Es lag nahe, das Herz, das am meisten glykosidbindende Organ, als den Ort der Reflexauslösung anzusehen. Diese Vermutung bestärkte Eggleston durch den Hinweis auf das häufige Erbrechen bei Angina-pectoris-Anfällen. Er stellte über die Brechwirkung verschiedener Digitaliskörper Tierversuche an und kam in seinen Versuchen zu dem Ergebnis, daß das reine Digitaline eine verhältnismäßig sehr starke Brechwirkung hat; und zu gleicher Ueberzeugung sind auch wir, wie untenstehend gezeigt werden soll, durch die therapeutische Anwendung des Digitaline Nativelle gekommen.

Von manchen Seiten wird auch heute noch für die Verabreichung der Digitalis verlangt, so hoch zu dosieren, bis Intoxikationserscheinungen, also Nausea und Durchfälle zugleich mit Pulsverlangsamung auftreten. Dann solle man einige Tage abwarten, bis die Nausea abklingt, und dann mit geringerer Dosierung von neuem beginnen. So wird von Pongs behauptet: „Eng gehört die Nausea zur Digitaliswirkung, sie ist sehr gern kombiniert mit Pulsverlangsamung und anderen Herzsymptomen. Bleibt eine Nausea aus, so ist auch von Herzsymptomen kaum etwas zu berichten."

Es wurde auch die Behauptung aufgestellt, daß bei bestehender Herzinsuffizienz mit komplizierenden Erkrankungen, etwa Carcinom oder Diabetes, das Digitalis verstärkte Nebenerscheinungen, also leichter Emesis, hervorruft. Dies zu bestätigen, haben wir keine Handhabe. Die an Carcinom bzw. Diabetes Erkrankten und mit Digitaline Nativelle von uns behandelten Patienten erbrachen nicht schneller oder weniger schnell, nicht stärker oder weniger stark als die anderen in gleicher Weise digitalisierten Patienten.

Zu b): Wirksamkeit.

Wenn ein neues Herzmittel Anspruch darauf erhebt, andere zu verdrängen, so muß es verschiedene Forderungen erfüllen, die ganz allgemein gestellt werden:

1. Das Präparat muß chemisch einheitlich und von stets gleichbleibender Stärke sein.
2. Der Effekt muß möglichst zu einer gewissen Pulsverlangsamung und zur Besserung von Arrhythmien führen, wobei eine gewisse kumulative Wirkung nicht entbehrt werden kann.

3. Die herzstärkende und Arrhythmie-verbessernde Wirkung soll möglichst rasch eintreten.
4. Die Diurese soll baldigst einsetzen.
5. Die Resorption des Mittels soll auch bei stärkerer Stauung durch den Magen-Darm-Kanal möglich sein, bei guter Verträglichkeit des Präparates.
6. Die therapeutische Breite soll möglichst groß sein.

Aus diesen Forderungen ergeben sich für uns verschiedene Anhaltspunkte für die Beurteilung des Medikamentes Digitaline Nativelle. Wir müssen uns daran halten, eine zahlenmäßig erfaßbare Bewertung vorzunehmen, um auch nur einigermaßen objektiv sein zu können. Denn diese Aufgabe birgt ja schon in sich sehr viele Fehlerquellen, die nicht auszumerzen sind.

So bewerten wir das Digitaline Nativelle nach seiner Fähigkeit

1. der Pulsregularisierung,

denn die absolute Arrhythmie ist doch eine Hauptindikation für die Digitalistherapie. Digitalisstoffe können Extrasystolen, Vorhofstachycardie und Ueberleitungsstörungen einerseits beseitigen, andererseits aber auch hervorrufen oder verschlimmern. Als Regel gilt dabei, daß Digitalis abzusetzen ist, wenn eine bestimmmte Arrhythmieform (Extrasystolie bzw. Bigeminie) unter der Medikation sich verschlimmert oder erst auftritt;

2. der Pulsverlangsamung,

vielleicht die Hauptindikation für Digitalisverabreichung. Wir müssen also auch von dem Digitaline Nativelle eine zunehmende Verlangsamung der Frequenz, evtl. bis zum Auftreten von Rhythmusstörungen (Ueberleitungsstörungen), verlangen. Denn die Sinusverlangsamung durch Digitalis sichert dem Herzmuskel dynamische Erholung und führt zu

3. Verstärkung der Systole,

die sich eben aus Pulsregularisierung und -verlangsamung ergibt und aus den meßbaren Pulsqualitäten erkenntlich wird;

4. ist die diuretische Wirkung

von ganz besonderer Wichtigkeit für die Gesamtbewertung. Sie ist direkt abzulesen aus der Messung der Urin- und

Trinkmenge, ersichtlich aus der Verringerung von Oedemen und Ascites und damit der Körpergewichtsabnahme.

Und so kommen wir zu dem Ziel dieser Arbeit:

V. Auswertung eigener Untersuchungsergebnisse.

Bei keinem unserer deutschen Digitalispräparate ist die Dosierung so genau zu beachten wie bei dem Digitaline Nativelle. Sie findet sich in dem großen Werk von Huchard (3. Ausgabe 1905) sowie in dem „Formulaire des Produits" genau wiedergegeben. Bei einer Anzahl von Patienten hatten wir anfangs — in Anlehnung an die bei uns übliche Dosierung — die Dosis reichlich hoch gewählt: am ersten Tage 3×20 Tropfen = 1,2 mg, statt wie vorgeschrieben: 1×20 Tropfen = 0,4 mg. — Für manche Fälle schreibt allerdings Huchard 50 Tropfen = 1 mg vor; dann muß aber eine 2—3wöchentliche Pause eingeschoben werden. — Der Erfolg war, daß schon am ersten Tage Uebelsein und Erbrechen einsetzten und das Mittel abgesetzt werden mußte. Bei manchen Patienten trat das Erbrechen erst am zweiten Tage auf. Einige Male wurde, um eine Wirkung zu erzwingen, auch mehrere Tage hintereinander 1×20 Tropfen gegeben. Andere Patienten hatten drei bis vier Tage hintereinander 1×10 Tropfen erhalten, doch war auch das noch zu viel. Ein einziger Patient, ein dekompensierter Hochdruck, vertrug 3×15 Tropfen drei Tage hindurch gut. Wir konnten auch nicht aus der Art der Schädigung des Herzens, sowie aus dem Zustande des Patienten auf eine bessere oder schlechtere Verträglichkeit von vornherein schließen. Immerhin fiel uns die schlechte Verträglichkeit für unsere Patienten auf, auch wenn wir uns nach der vorgeschriebenen Dosierung richteten.

Bei intramuskulärer Einverleibung, bei welcher jedesmal 0,25 mg gegeben werden, stellt sich die schlechte Verträglichkeit langsamer ein. Gibt man täglich eine Spritze, so machen sich die Nebenwirkungen bei manchen Patienten indessen auch am dritten und vierten Tage, also bei 0,75—1 mg im Ganzen, in Uebelkeit geltend, manchmal auch erst später.

In den Fällen, in denen wir es nach dem Zustand des Herzens für richtig halten, zunächst mit Strophanthin zu beginnen nud dann nach Erzielung eines befriedigenden Gleichgewichtszustandes mit einem unserer Digitalispräparate oral weiterzuverfahren, wird man am besten auch mit unserem Strophanthin Combé oder Gratus-Strophanthin (als Purostrophan

oder in jüngster Zeit als Strophosid) beginnen, wenn man nicht das bei uns so gut wie völlig unbekannte Ouabain benützen will, welches unserem Gratus-Strophanthin entspricht. Vergleichende Versuche über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der letztgenannten sind an unserer Klinik im Gange. Bei der augenblicklich schwierigen Beschaffung der französischen Präparate, die uns durch die Liebenswürdigkeit der Firma Schering AG. zur Verfügung gestellt wurden, werden sich diese Versuche jedoch noch einige Zeit hinziehen.

Was nun die einzelnen Patienten betrifft, bei denen wir das Digitaline Nativelle anwendeten, so handelt es sich meistens um schwere Dekompensation des Kreislaufes, teils bei nicht mehr ausgeglichenen Klappenstörungen, teils um Herzmuskel- bzw. Coronar-Insuffizienzen, teils um dekompensierten Hochdruck. Die nachfolgend aus einer größeren Zahl von Beobachtungen mitgeteilten Krankengeschichten geben die Belege hierfür:

(1) Anna Schw., 52 J. Muskuläre Herzinsuffizienz mit völliger Arrhythmie bei mäßigem Hochdruck (160/110 mm Hg).

Nach vorausgegangener Behandlung mit Digilanid und Euphyllin i. v. Besserung des Kreislaufes und Pulsverlangsamung. Da nach Aufstehen und Absetzen des dem Digilanid folgenden Digipurat wieder Verschlechterung eintritt, erhält die Pat. wieder 3\5 Tr. D.N. Nach 2 Tagen muß dieses jedoch wegen starken Erbrechens abgesetzt werden, obwohl die Wirkung auf Herz und Kreislauf unverkennbar ist.

(2) Auguste Kr., 70 J. Myokardinsuffizienz mit Flimmerarrhythmie.

Seit einigen Wochen Atemnot und Herzklopfen beim Treppensteigen und bei häuslichen Arbeiten, sowie allgemeines Schwächegefühl. Anschwellen der Beine angeblich nicht bemerkt.

Befund: Kleine Pat. von mäßigem Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute blaß, starke Cyanose des Gesichtes, mäßige Atemnot, leichte Oedeme der Unterschenkel. Herzgrenzen regelrecht, über der Spitze diastolische Unreinheiten. Puls anscheinend völlig unregelmäßig, beschleunigt (104 Schläge) von mittlerer Füllung, mit leichter Ueberspannung. RR 150/75 mm Hg. Leichte Schwellung der Leber. Urin eiweißfrei. — Körpergewicht: 62,7 kg.

Die mit Digitalis nicht vorbehandelte Pat. erhält zwei Tage lang bei gleichzeitiger Karellkost 3/25 Tr. D.N. Da am 2. Tage mehrmals Erbrechen eintritt, wird es abgesetzt. Der Puls war inzwischen auf 88 Schläge heruntergegangen, das Körpergewicht bei genügender Urinausscheidung auf 61,3 kg gefallen. Die Pat. wurde dann auf Strophanthin umgesetzt.

Das Digitaline Nativelle hatte hier zweifellos in der gebrauchten sehr hohen Dosis von 3/25 Tr. eine rasch einsetzende Pulsverlangsamung und auch regularisierende Wirkung. Die Dosis war zu hoch gewählt. Zweifellos wäre bei Herabsetzen auf etwa 3/5—10 Tr. die Wirkung auf das Herz ausreichend gewesen.

(3) Olga Sch., 49 J. Mitralstenose und Insuffizienz, dekomp. Flimmerarrhythmie.

Geringfügiges Oedem der Beine, erhebliche Cyanose der Schleimhäute. Starke Verbreiterung des Herzens nach rechts und links. Präsystolisches und systolisches Geräusch an der Mitralis. Puls klein, völlig unregelmäßig. Recklinghausen 125/75 um 100 Schläge.

Nach einigen Tagen Ruhe und beschränkter Flüssigkeitszufuhr Absinken auf 80 Schläge bei fortbestehender Irrigularität. Zur Unterstützung 3/5 Tr. D.N., welche gut vertragen werden, die Pulszahl noch etwas herabdrücken, die Irrigularität jedoch nicht beeinflussen. Die Oedeme werden langsam ausgeschwemmt. Nach 14tägigem Gebrauch sinkt die Pulszahl auf 42—44 Schläge, Schwindelgefühl und Flimmern vor den Augen machen sich bemerkbar. Daher Absetzen des Digitaline. 6 Tage darauf wieder allmähliches Ansteigen der Pulszahl bis auf 64—74 Schläge.

Digitaline-Wirkung: Nach anfänglicher digitalisfreier Behandlung durch Ruhe und Flüssigkeitsentzug wirken 3×5 Tr. D.N. täglich ausgesprochen pulsverlangsamend, weniger regularisierend und urintreibend. In der letzten Zeit Schwindel und Augenflimmern, das ebenso gut auf die starke Pulsverlangsamung wie auf direkte Digitalin-Wirkung zurückgeführt werden konnte.

(4) Pauline H., 63 J. Schwere Myokardinsuffizienz mit Flimmer-arrhythmie.

Seit dem 50. Jahre Herzklopfen und Atemnot schon bei kleinen Anstrengungen. In den lezten Wochen erhebliche Verschlechterung.

Befund: 18. 4. 37: Blasse Schleimhäute, keine ausgesprochene Cyanose, keine Oedeme. Herzdämpfung nicht wesentlich verbreitert, Töne rein, völlige Unregelmäßigkeit des Pulses mit teilweise erheblichem Defizit.

136 Pulse bei zeitenweise 180—200 Herzschlägen. Blutdruck 140/80 i. M. Leber und Milz nicht nachweisbar vergrößert.

Unmittelbar nach der Einlieferung erhält die Patientin 0,3 mg Strophantin mit 10 ccm Calorose bei stark flüssigkeitsbeschränkter leichter Kost, geringe Urinvermehrung.

Vom 21. 4. ab 3×20 Tr. D.N., nachdem an den vorangegangenen Tagen keine Herzmittel mehr gegeben waren.

Vom 23. 4. ab deutliche Pulsverlangsamung bei gleichzeitiger Besserung und Verschwinden des Defizits auf 110 Schläge im Durchschnitt. Da Pat. täglich erbricht, wird auf 3×15 Tr. D.N. heruntergegangen, jedoch steigert sich das Erbrechen, so daß nach 2 Tagen das D.N. ganz abgesetzt und statt dessen ohne Unterbrechung Digitalysat gegeben wird. Das Erbrechen erfolgt von da ab nur noch gelegentlich. Die Pulszahl geht noch etwas weiter herunter bis auf 80—100 Schläge bei gleichzeitiger Besserung. Die sehr nervöse Pat. verläßt gegen ärztl. Rat das Krankenhaus.

Digitaline-Wirkung bei einer Dosierung von 3×20 bzw. 3×15 Tropfen auf das Herz offenkundig sehr gut, doch hindert der ausgelöste Brechreiz bei der allerdings nervösen Pat., die Behandlung mit ihm bis zum Enderfolg durchzuführen. Ausgesprochene Verlangsamung bei gleichzeitiger Besserung der Herztätigkeit.

(5) Albert St., 52 J. Dekompensierte Mitralstenose und Insuffizienz.

Als Kind akuter Gelenkrheumatismus. 1913 erneuter Schub, im Anschluß daran Atemnot, Herzklopfen, Unterschenkelödeme. Seit August 1936 Zunahme der Beschwerden, in der letzten Zeit auch bei absoluter Ruhe.

Befund: Hochgradige Atemnot, Cyanose, Oedeme der Unterschenkel. Nach beiden Seiten verbreitertes Herz mit lauten systolischem und undeutlichem präsystolischem Geräusch über der Mitralis. Puls klein, völlig unregelmäßig, an der Radialis 80—90 Schläge fühlbar, zeitweilige Bigeminie. RR 160/90. Pleuratranssudat rechts.

Leber stark angeschwollen, im Urin etwa 1/3 Säule Eiweiß, keine Zylinder. —

Am Aufnahmetag erhielt der Pat. nur Milch, ebenso am 2. Tage, dazu 1×10 Tr. D.N. Von da ab 3×10 Tr. D.N. täglich, die anscheinend beschwerdefrei ertragen werden. Am 3. Tage Aderlaß von 450 ccm, da die Beschwerden

unverändert weiterbestehen und die Urinabsonderung nicht in Gang kommt. Am folgenden Tage beginnender Verfall. Lungenödem. Tod.

Bei dem außerordentlich schweren, völlig dekompensierten Mitralfehler mit den Kreislauferscheinungen nach überwiegender Stenose war von dem Digitaline Nativelle nicht viel zu erwarten.

Die Verträglichkeit war gut.

(6) Marie S., 65 J. Myokardinsuffizienz mit Mitralinsuffizienz und Flimmerarrhythmie.

Früher gesund. In den letzten Monaten zunehmende Atemnot, Herzklopfen, Anschwellung der Beine.

Befund: Ausgesprochene Cyanose bei beschleunigter Atmung, geringes Unterschenkelödem. Herz nach beiden Seiten verbreitert, besonders nach links, systolisches Geräusch über der Spitze, verstärkter 2. P.T., völlige Unregelmäßigkeit, Puls klein, weich, 90—100 Schläge, RR 125/70 i. M.

Leber mäßig vergrößert. Urin o. B.

Die Pat. erhält täglich 1×10 Tr. D.N.; dieses wird jedoch nach 4 Tagen wegen wiederholten Erbrechens abgesetzt. Nach 4tägiger Pause ohne Herzmittel, während welcher Zeit die genügend in Gang gekommene Diurese anhält, nochmals D.N. in Höhe von 1/2 mg intramusculär, zugleich mit Novurit-Suppositorien., mit reichlicher Ausschwemmung, später Folinerin mit gutem Erfolg.

Digitaline hatte hier in mäßigem Umfange pulsverlangsamend und regularisierend gewirkt, doch wurde die einmal täglich verabreichte Dosis von 10 Tr. schon nach wenigen Tagen nicht mehr vertragen.

(7) Luise K., 61 J. Myokardinsuffizienz mit Flimmerarrhythmie.

Seit 2 Jahren herzkrank, längere Krankenhausbehandlung ohne Erfolg. Seit etwa 3 Wochen erhöhter Luftmangel, Anschwellen der Beine und des Leibes.

Befund: Schwer cyanotische Patientin mit starker Atemnot und Oedemen beider Beine. Herz nach beiden Seiten stark erweitert, Töne rein, völlig unregelmäßige Aktion, an der Radialis 116 Puls, eben fühlbar. Leib prall gespannt, Lebervergrößerung aus diesem Grunde nicht fühlbar. — Körpergewicht 87,3 kg.

10. 10. 38: Beginn mit Karell-Kur, 1 Ampulle D.N.

10. 10. 38: Keine wesentliche Besserung der Harnabsonderung, daher 1 Ampulle D.N. nebst 1 ccm Salyrgan.

12. 10. 38: 1 Ampulle D.N. mit Salyrgan. Herabgehen des Pulses auf 70—80 Schläge, bei noch vorhandenem Defizit.

13. 10. 38: 0,25 die gleiche Dosis i. m. D.N. Bei leidlich gutem Zustand bleibt die Patientin ohne Digitalis, da jedoch mit der Zeit wieder stärkere Pulsbeschleunigung und Unregelmäßigkeit auftritt, erhält sie 3×5 Tr. D.N. mit dem Erfolg leichter Zunahme der Diurese und Regularisierung der Herztätigkeit. — Nach 5 Tagen muß jedoch das D.N. infolge Appetitlosigkeit und Brechreiz wieder abgesetzt werden.

2 Wochen später das Gleiche, weshalb zur intravenösen Digilanid - Behandlung übergegangen wird.

Das Digitaline Nativelle hatte bei i. m. Anwendung bei der schwer dekompensierten und völlig arrhythmischen Patientin einen guten Erfolg, der wohl noch etwas weiter hätte ausgebaut werden können. Die längerdauernde orale Verabreichung von 3×5 Tr. täglich scheiterte wiederholt nach mehreren Tagen an den unangenehmen Nebenwirkungen des Präparates.

(8) Franz St., 65 J. Dekompensierter mäßiger Hochdruck bei arteriolosklerotischer Schrumpfniere.

Kommt in stark dekomp. Zustand mit geringen Oedemen, leicht vergrößerter Leber und mäßig vergrößertem Herzen zur Aufnahme. Puls 130, regelmäßig, von mittlerer Füllung, erhöhter Spannung, Druck 155/120.

Nach Karelltag und Aderlaß von 100 ccm durch 3 Tage hindurch 3×15 Tr. D.N. Deutliche Pulsverlangsamung bis auf 92 Schläge bei gleichzeitiger Besserung und mäßiger Steigerung der Harnmenge; jedoch kommt der Pat. im urämischen Koma einige Tage darauf zum Tode.

(9) Emma B., 73 J. Dekompensierter Hochdruck und Mitralinsuffizienz.

Starke Cyanose und Dyspnoe, erhebliche Oedeme der Beine. Herz vergrößert mit systolischem Geräusch, Puls 112, nach jedem 5. Schlag Extrasystole. Blutdruck 240/120 mm Hg. — Stark vergrößerte Leber.

Frau B. erhält nach einleitendem Aderlaß und Karelltag 0,25 mg D.N. i. m. 4 Tage hindurch. Deutliche Besserung der subjektiven und objektiven Erscheinungen, Verschwinden der Extrasystolie, Rückgang der Pulszahl, Steigen der Urinmenge. Abnahme des Körpergewichts um 6 kg. Dann Aussetzen desselben, nachdem der Puls

auf 80 und der Blutdruck auf 154/100 zurückgegangen ist. Nach einer Woche infolge erneuter Steigerung der Beschwerden 2×5 Tr. D.N. täglich; dieses muß jedoch nach 5 Tagen infolge von Appetitlosigkeit und Uebelkeit abgesetzt werden.

Digitaline Nativelle hatte bei der Patientin sowohl i. m. wie oral zweifellosen Erfolg, doch mußte auch hier die orale Verabreichung wegen der schlechten Verträglichkeit nach einigen Tagen abgesetzt werden.

(10) Emma K., 61 J. Dekompensierte Hypertonie mit Mitralinsuffizienz und völliger Arrhythmie.

Schwer dekomp. Pat. mit Cyanose und Dyspnoe sowie starken Oedemen und Eiweißausscheidung. Puls 104, völlig arrhythmisch, stark vergrößertes Herz, Blutdruck 220/110 mm Hg.

Die anfangs mit 0,25 mg Strophanthin behandelte Pat. erhält nach einer Woche zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs 5 Tage lang je 2×10 Tr. D.N. Sie klagt über Uebelkeit und Appetitlosigkeit, die schlechte Diurese bleibt bestehen.

Einige Wochen darauf wieder stärkere Stauungserscheinungen, die vorher mit Digilanid und Salyrgan beseitigt worden waren; daher 3 Tage hindurch 0,25 mg D.N. i. m., jedoch ohne deutliche Besserung des Zustandes.

(11) Ernestine G., 62 J. Dekompensierter Hochdruck. Diabetes mellitus.

Herz verbreitert, Töne rein, Leber mäßig vergrößert, Oedeme der Unterschenkel. Völlige Arrhytmie. RR 210/90.

1×20 Tr. D.N. täglich durch 4 Tage erzeugen Appetitlosigkeit und Erbrechen, auch noch nach dem Absetzen. Jedoch wird der Puls regelmäßig, die Diurese gut, der Blutdruck geht auf 180/90 herunter.

(12) Marianne W., 54 J. Chronisch entzündliche Schrumpfnieren mit dekompensiertem Hypertonus.

Erhebliche Vergrößerung des Herzens mit systolischem Geräusch, Puls regelmäßig, 70—80 Schläge, von guter Füllung und erhöhter Spannung. RR 260/130. Leichte Albuminurie, starke Oedeme.

Anfangs nach Karell und Salyrgan erhebliche Ausschwemmung. Nach annähernder Beendigung derselben 3×10 Tr. D.N. ohne jede Aenderung der Diurese und des Pulses. — Gut vertragen!

(13) Wilhelmine D., 68 J. Schwere Myokardinsuffizienz bei regelmäßiger Herztätigkeit und allgemeiner Stauung. Anginöse Beschwerden.

Die Pat. hatte zuerst 3×1 Digipurat-Zäpfchen und Nitroglycerin ohne deutlichen Erfolg erhalten. Daraufhin an 4 Tagen 0,25 mg D.N. intramuskulär, mit zweifelloser Besserung der subjektiven Beschwerden und Rückgang der Cyanose, jedoch bei versagender Diurese.

Zunächst seien einige primäre Muskelinsuffizienzen angeführt, die Fälle 1, 2, 4 und 7. Die Einzelheiten ergeben sich aus den Krankengeschichten selbst. Im allgemeinen ist hier das Digitaline Nativelle in kleinen Dosen am Platze, und zwar oral, intramuskulär dagegen nur mit einer gewissen Vorsicht zu geben.

Bei den dekompensierten Mitralstenosen sind ebenfalls nur kleine Dosen oral anzuwenden, wie wir es auch mit unseren deutschen Präparaten machen. Fühlt man sich trotzdem veranlaßt, Strophanthin zu geben, so geschieht es anfangs ja auch nur in sehr kleinen Mengen, mit Vorsicht ansteigend. Zuweilen sind die Anfangserfolge damit ausgezeichnet, oft genug erleben wir aber auch, daß es vom Herzen nicht vertragen wird, Beklemmungsgefühl verursacht oder zumindest ohne Wirkung bleibt. Bei vorhandenen Oedemen ist die Wirkung im Ganzen für den Anfang besser als bei der trockenen Dekompensation.

Patienten mit versagendem Hochdruck reagieren im allgemeinen auf kleine bis mittlere Dosen gut, soweit das Mittel vertragen wird. So vertrug z. B. der Patient Franz St. (8) 3×15 Tropfen = fast 1 mg drei Tage lang gut, und die Wirkung war ausgesprochen. Dagegen wurden von Marianne W. (12) 3×10 Tropfen = 0,6 mg zwar anstandslos vertragen, blieben aber ohne deutliche Wirkung. Auch hier wird es häufig besser sein, mit einigen Spritzen Strophantin oder Ouabain zu beginnen.

Im Ganzen scheint die pulsverlangsamende Wirkung des Digitaline Nativelle erheblich stärker ausgeprägt zu sein, als die diuretische. Wir sahen — bisher wenigstens — seltener eine gleichmäßige Wirkung nach beiden Richtungen als bei unseren Digitalispräparaten. Die Patientin Emma B. (9), die 0,25 mg D.N. an 4 Tagen intramuskulär erhalten hatte, spricht aber doch für die gute Wirkung. In manchen Fällen hätte vielleicht auch die Dosierung eine andere sein müssen. Daß man bei gleichzeitiger Schrumpfniere nicht immer auf einen

entsprechenden diuretischen Erfolg rechnen kann, ist verständlich. Zweifellos müssen noch ganz erhebliche Erfahrungen in der Anwendungsweise bei uns gesammelt werden, bis wir zu den gleichen guten Resultaten gelangen, die in Frankreich und in den von ihm mit Digitaline Nativelle versorgten Ländern erzielt werden. Aufallend ist — wie schon erwähnt wurde —, daß im Osten die Verträglichkeit auch für größere Dosen eine bessere zu sein scheint, wie wir einem zugegangenen mündlichen Bericht entnehmen. Es mag sein, daß es sich hier vielfach noch um primitivere Menschen gehandelt hat, deren Herz nicht nur auf psychische Erregungen, sondern auch auf Arzneimittel weniger anspricht, als wir bei unseren Patienten zu sehen gewohnt sind. Auch vom Magen aus scheint das Digitaline Nativelle von ihnen besser angenommen zu werden.

So wenig wir also Anlaß haben, das Digitaline Nativelle oder etwa dafür ein deutsches Digitoxin anstelle unserer möglichst Digitoxin-freien Präparate in der Praxis anzuwenden, so ist doch das Studium desselben interessant genug und die außerordentliche Individualisierung in der Dosierung so wichtig, daß es sich lohnt, noch mehr Erfahrungen hierüber am Krankenbett zu sammeln.

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor von Hoeßlin für die Überlassung des Themas und für das Interesse, das er der Arbeit entgegenbrachte, meinen ergebensten Dank sagen.

Literaturverzeichnis:

1. Aubel, M. van: La Semaine Médicale, 1893.
2. Aubel, M. van: Académie de Medicine de Belgique. Séance du 25 mars 1893. — Présidence de M. Deneffe.
3. Bauer, H. und Fromherz, K.: Ueber die Kumulierung der Digitalisglykoside. Klin. Wschr. 1933.
4. Becker-Freyseng: Vergleichende therapeutische Untersuchungen über die Wirkung von Nerium cleander auf den gestörten Kreislauf. Klin. Wschr. Nr. 23, 1938.
5. Bickel, A.: Ueber die praktische Durchführung der Kontrolle eines Digitalis- und Strophantuspräparates im Hinblick auf die Gleichmäßigkeit seiner cardialen Wirkung. Med. Klin. 1911.
6. Bourcet, P. et Dugbue, G., présentée par M. Guigard: Sur la digitaline de Nativelle. C. r. Acad. Sci. Paris 1928
7. Condorelli, L. et Orest Cortese: Richerche farmacologiche e cliniche su un glucoside della digitalis lanata (lanadigina). (Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie 88/1935).
8. Charonnat, R. et Deglaude, L.: Les critères de pureté de la digitaline cristallisée (digitoxoside). C. r. Acad. Sci. Paris 198/1934.
9. Dennig, Prof. H. und Krause, E.: Klinische Erfahrungen mit Digitalis lanata, geprüft an Pandigal. Med. Welt 1936.
10. Dresbach: Experiments on the Emetic Action of Digitalis and Strophantus, with special Reference to the Heart. — Scandinavisches Archiv für Physiologie 1926.
11. Edens, Ernst: Ueber die Auswirkung von Digitalispräparaten am Menschen. — Klin. Wschr. 1935.
12. Edens, Ernst: Die Wirkungsbedingungen der Digitaliskörper als Mittler zwischen Pharmakologie und Klinik und zwischen Diagnose und Therapie. — Klin. Wschr. 1935.
13. Edens, Ernst: Ueber die Wirkung und Wirkungsbedingungen der Digitalis beim Menschen und Tier. — Münch. Med. Wschr. 1935.
14. Eggleston und Hatscher: The Journal of the American Medical Association. The Emetic Action of the Digitalis Bodies. 1913.
15. Engelen: Die Prüfung von Behandlungsverfahren durch Palpation des Pulses. Therapie der Gegenwart. 1924.
16. Focke: Die praktisch wichtigsten Ergebnisse der neueren Digitalisforschung.
17. Freund, Prof. Dr.: Digitalis (Ein Beitrag zum Problem der komplexen Wirkung) Schweizer Med. Wschr. 1935.
18. Fromherz, K. und Bauer, H.: Ueber die Kumulierung der Digitalisglykoside. — Med. Klinik 1933.

19. Fromherz: Les critères de pureté de la Digitaline cristallisée (digitoxine). Bulletin des Sciences des Phamacologiques. 1934.
20. Fromherz: Querelle de mots: digitaline ou digitoxine? Bulletin des Sciences des Pharmalogoliques.
21. Gage, C. J.: The Potency of Digitoxin. (Rammel Student.) (From the Pharmakoligical Laboratory of the pharmaceutical Society of Great Britain.)
22. Gottlieb, R.: Ueber die Methodik der Wertbestimmung von Digitalispräparaten am Frosch. Münch. Med. Wschr. 1914.
23. Hammer, I. W.: Vergleichende physiologische Prüfung von Digitalispräparaten. Therapeutische Monatshefte 1916.
24. Hasenfratz présentée per M. R. Fosse: Digitaline de Nativelle et digitoxine. — C. r. Acad. Sci. Paris 1932.
25. Hartung, G.: Die Frage der Wertbestimmung von Digitalispräparaten. Arch. f. exper. Path. und Pharm. 1912.
26. Hefter, A.: Zur Frage der Wertbestimmung der Digitalisdroge. Berl. Klin. Wschr. 1917.
27. Heger, P.: Action de digitaline sur la circulation pulmonaire (Bull. de l' Académie de méd. de Belgique) 1892.
28. Krebs, Naunyn, Schmiedeberg: Archiv für Exper. Pathologie und Pharmakologie. Band II.
29. Krehl, Prof. Dr. L.: Einrichtung von Digitaliskuren. Schweiz. Med. Wschr.
30. Laszlie, Ungarn: Die klinische Bedeutung der Extrasystole. Deutsche Med. Wschr. 1938.
31. Lepel, Dr. G.: Ueber Folinerin. Münch. Med. Wschr. 1936.
32. Du Laroratoire Nativelle: Formulaire des Produits.
33. Martini, Prof. P.: Die Beurteilung Therapeutischer Resultate mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitsberechnung. Klin. Wschr. 1932.
34. Martini, Prof. P.: Rationelle Therapie. Münch. Med. Wschr. 1934.
35. Martini, Prof. P.:: Vorwort zu therapeutischen Untersuchungen. 1932.
36. Martini, Prof. P.: Methodenlehre der Therapeutischen Untersuchungen.
37. Martini, M.: Clinical standardization of digitalis. Scandinav. Archiv für Physiologie 1926.
38. Perrot, Em. et Bourget, présentée par Desgrez, A.: Une nouvelle méthode de dosage de la digitaline cristallisée.
39. Plumier: Action de la Digitoxine de la Digitaline et de l'alcool sur la circulation cardio-pulmonaire. Journal de physiologie 1905.
40. Pongs, Alfred: Ueber die Digitalisdosierung und Digitalisdispostion. Therap. Halbmonatshefte 1921.
41. Roth: Ueber Herztherapie unter spez. Berücksichtigung des Digilanid. Schw. Med. Wschr. 1933.
42. Rothlin, E.: Ueber das Haftvermögen der herzwirksamen Glykoside. Schw. Med. Wschr. 1935.
43. Schmolke, A.: Folia digitalis und die Präparate daraus.
44. Straub, W.: 150 Jahre Digitalis. — Schw. Med. Wschr. 1935.
45. Straub, W.: Ueber Digitalisstoffe und Digitalismedikamente. — Dtsch. Med. Wschr. Jg. 48.

46. Vaquez, H.: Préparations galéniques et glucosides de la digitale. Arch. Mal. Coeur 1935.

47. Vaquez, H.: La Digitale, son Histoire. Arch. des Mal. du coeur, des vaisseaux et du sang. 1924.

48. Weber und Sperling: Die medikamentöse Behandlung Herzkranker, kontrolliert durch die plethismographische Arbeitskurve. — Dtsch. Med. Wschr. 1920.

49. Weese, H.: Digitalis.

50. Zimmermann: Die Sonderstellung des Strophanthins neben der Digitalis. — Klin. Wschr. 1935.

Lebenslauf.

Am 4. Februar 1912 wurde ich, Ilse Fröhlich, als Tochter des Hilfsschullehrers Paul Fröhlich und seiner Ehefrau Ella, geb. Mildschlag, in Brandenburg a. H. geboren. — 1914 zogen meine Eltern nach Berlin-Adlershof, wo ich von April 1918 bis April 1922 die Volksschule und von 1922—1925 die Höhere Töchterschule besuchte. Dann besuchte ich das Dorotheen-Oberlyzeum in Berlin-Köpenick. Hier legte ich Ostern 1931 die Reifeprüfung ab.

Anschließend studierte ich an der Universität Berlin Naturwissenschaften, ließ mich dann zum S.S. 1932 bei der Medizinischen Fakultät eintragen. Im Juli 1934 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, am 27. Oktober 1937 die medizinische Staatsprüfung.

Vom 1. Nov. 1937 bis 31. Okt. 1938 war ich als Medizinalpraktikantin auf der Inneren Abteilung im Städt. Krankenhaus Berlin-Köpenick tätig und weiterhin bis zum 31. Jan. 1939 als Volontärärztin. Seit dieser Zeit bin ich am Städt. Krankenhaus in Berlinchen/Neumark.